

ИММУНОЛОГИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ЗРЕНИЯ

СОДЕРЖАНИЕ ДУБЛЬ-ПОЗИТИВНЫХ CD3+CD4+CD8+ ЛИМФОЦИТОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИЕЙ

Балацкая Н.В., Еремеева Е.А., Слепова О.С., Куликова И.Г., Рябина М.В., Сорожкина Е.С.

ФГБУ «МНИИ Глазных болезней им. Гельмгольца»
Минздрава России, Москва, Россия

Введение. Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) - инволюционное заболевание с высокой распространенностью, склонностью к прогрессированию, проявляющееся хроническим дегенеративным процессом в макулярной сетчатке. Показано, что помимо пожилого возраста и других предпосылок (генетической предрасположенности, сосудистых расстройств и др.) существенную роль в возникновении и прогрессировании заболевания играют иммунологические факторы. Однако роль нарушений в различных звеньях системного иммунитета при ВМД остается неясной, данные о сдвигах в (суб)популяционном составе лимфоцитов периферической крови активно обсуждаются. Согласно представлениям общей иммунологии, развитию иммунных нарушений могут способствовать «редкие», минорные субпопуляции лимфоцитов - дубль позитивные Т - клетки - CD3+CD4+CD8+ лимфоциты. Имеются сведения о повышении содержания дубль-позитивных Т- лимфоцитов при длительной антигенной стимуляции, при персистирующей патологии, в частности, при инфекционных заболеваниях, миастении, рассеянном склерозе и др., а также в старческом возрасте. Однако в аспекте офтальмоиммунологии исследования, посвященные данной субпопуляции Т-клеток единичны. Цель работы. Сравнительный анализ содержания CD3+CD4+CD8+лимфоцитов в крови больных ВМД различной степени тяжести, здоровых лиц пожилого и молодого возраста. Материалы и методы. В исследование было включено 47 человек. В 1-ю группу вошли 18 здоровых лиц молодого возраста ($27,7 \pm 4,03$ лет; контрольная группа), во 2-ю группу - 11 практически здоровых

доноров пожилого возраста без признаков офтальмопатологии ($57,1 \pm 11,8$ лет), 18 пациентов составили 3-ю и 4-ю группы, сформированные согласно клинической классификации ВМД (AREDS): 9 человек с начальной (группа AREDS2; $53,2 \pm 11,5$ года) и 9 с промежуточной стадией ВМД (группа AREDS3; $57,1 \pm 11,8$ лет). Материал исследования - цельная кровь, взятая из локтевой вены при помощи стандартных вакуумных систем в пробирки Vacuette® с антикоагулянтом К3ЕДТА. Состав лимфоцитов оценивали методом лазерной проточной цитофлуориметрии (цитометр BD FACSCantoII, США). Содержание (суб)популяций лимфоцитов определяли в программе Canto («Becton Dickinson», США) с выделением региона по общей популяции, экспрессирующей CD45+ антиген и по гранулярности клеток (CD45+PerCP-Cy5,5*/SSC) при помощи меченных флуорохромами антител к CD3+(FITC), CD4+(PE-Cy7*), CD8+(APC-Cy7*), позволяющих дифференцировать клетки: Т-лимфоциты (CD3+), Т-хелперы (CD3+CD4+CD8-), Т-цитотоксические (CD3+CD4-CD8+), Т-«дубль позитивные» (CD3+CD4+CD8+). Статистическая обработка проведена в программе BioStat для Windows Version 2009; критерий статистической значимости: $p < 0,05$.

Результаты. Выявлены достоверные различия между контрольной (здоровые молодые люди) и остальными исследуемыми группами (Таблица 1): самое низкое содержание дубль-позитивных - Т- клеток (как абсолютное, так и относительное) отмечено в контроле: полученные значения соответствовали данным литературы о возрастных нормах для молодых людей. Во 2 группе (высокий риск ВМД; AREDS1), а также у пациентов с AREDS2 и AREDS3 стадиями абсолютное и относительное количество CD3+CD4+CD8+ лимфоцитов возрастало более чем в 2 раза по сравнению с контролем. При этом статистически значимого отличия между начальной (AREDS1) и развитыми стадиями ВМД (AREDS2 и AREDS3) не выявлено. Индивидуальный анализ показал, что наиболее частое повышение содержания дубль-позитивных Т-лимфоцитов - (в 78% случаев) отмечалось в группе AREDS3 по сравнению с контролем. **Выводы.**

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ CD3+CD4+CD8+ (СУБ)ПОПУЛЯЦИИ ЛИМФОЦИТОВ В КРОВИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ МОЛОДОГО (КОНТРОЛЬ), ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА(РИСК ВМД) И БОЛЬНЫХ ВМД (К ТЕЗИСАМ БАЛАЦКОЙ Н.В. И ДР.)

Показатель		Контроль (n=18)	AREDS1 (n=11)	AREDS2 (n=9)	AREDS3 (n=9)
Т - дубль позитивные клетки CD3+CD4+CD8+	%	0,54±0,32	1,27±0,8*	1,17±0,5*	1,14±0,67*
	абс.	9,9±5,8	19,4±10,6*	20,3±9,9*	21,6±14,5*
Случаи повышения содержания CD3+CD4+CD8+клеток		2 (11%)	6 (60%)	5 (56%)	7 (78%)

достоверность различия параметров у больных ВМД по сравнению с контролем (- $p < 0,05$)

Повышение абсолютного и относительного количества CD3+CD4+CD8+ лимфоцитов и высокая частота случаев выявления дубль-позитивных Т-клеток в крови пациентов с начальной, промежуточной стадиями ВМД (максимальная в AREDS3) и лиц старшего возраста, позволяют думать о возможной роли этой субпопуляции в системных нарушениях иммунитета при данном заболевании; полученные данные представляются важными для расшифровки предпосылок развития и разработки критериев прогнозирования ВМД.

МУЛЬТИПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ЦИТОКИНОВ ВО ВЛАГЕ ПЕРЕДНЕЙ КАМЕРЫ ГЛАЗА ПРИ РАЗВИТИИ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ЭНДОГЕННЫМИ УВЕИТАМИ

Денисова Е.В., Петровская М.С., Слепова О.С., Куликова И.Г.

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца», Москва, Россия

Процессы пролиферации играют важную роль в развитии осложнений эндогенных увеитов — воспалительных заболеваний сосудистого тракта глаза, нередко приводя к необратимому снижению зрительных функций. Патогенетические аспекты пролиферативного процесса при увеитах практически не изучены. Передняя камера глаза представляет собой особую структуру, в которой содержится целый комплекс «активных» и «пассивных» факторов, регулирующих иммунный ответ на поступающие в нее антигены.

Цель работы — исследование связи между наличием и концентрацией цитокинов во влаге передней камеры глаза (ВПК) и развитием пролиферативных осложнений у детей с эндогенными увеитами.

Материалы и методы. С помощью мультиплексного анализа (проточный цитометр FACS Canto II «Vector Dickinson»; программа BD FACS Diva; набор CBA Th1/Th2 Cytokines Multiplex Kit, BD Biosciences; обработка данных — в программе FCAP Array SolftFlow, США) проведено определение 16 цитокинов (IL1 β , IL2, IL4, IL5, IL6, IL8, IL10, IL12, IL17, IL18TNF α , TNF β , IFN α , IFN γ , VEGF-A, TGF β 1) в 61 пробе ВПК от 55 детей в возрасте от 3,5 до 17 лет с эндогенными увеитами и различной выраженностью пролиферативных изменений (легкой, средней и тяжелой степени по ранее предложенной нами классификации). У 54 детей забор ВПК был проведен во время операции по поводу постувеальной катаракты, у 1 — с диагностической целью.

Результаты. Частота выявления цитокинов во ВПК варьировала: TGF β 1 обнаружен в 100% случаев, IL6, IL8, IL18, VEGF-A — в 79 - 90%, IL1 β , IL2, IL10, IL12, TNF α , IFN γ — в 16 - 34%, TNF β , IFN α , IL5 — в 6 - 11%. Практически отсутствовали IL4 и IL17 (по 3,3%).

Установлена связь между наличием и/или концентрацией во ВПК таких цитокинов как IL6, IL8, IL18 и TGF β 1 и выраженностью пролиферативного синдрома. Так, частота выявления IL6, IL8, IL18 при наличии пролиферативных изменений 2-й — 3-й степени была заметно выше (78 — 100%), чем при отсутствии или 1-й степени изменений (44 — 56%). Установлено, что данные интерлейкины одновременно выявлялись достоверно чаще при пролиферативных изменениях 2-й (в 13 из 18; 72,2% случаев) и 3-й (в 28 из 34; 82,3% случаев) степени, чем у больных без или с 1-й степенью пролиферативного синдрома (в 2 из 9; 22,2% случаев), $p < 0,05$. Отмечено также повышение средних уровней IL6, IL8 IL18 по мере нарастания выра-

женности пролиферативного процесса, для ИЛ18 — статистически значимое ($77,8 \pm 20,4$ пг/мл, $125 \pm 34,6$ пг/мл и $425 \pm 96,1$ пг/мл при 1-й, 2-й и 3-й степени изменений соответственно, $p < 0,05$). Индивидуальный анализ показал, что уровни ИЛ18 более 500 пг/мл значительно чаще наблюдались при 3-й, чем при 0 — 2-й степени изменений (0 из 18 случаев и 8 из 32; 25% случаев, соответственно $p = 0,039$), а его концентрации менее 200 пг/мл, напротив, при 0 — 2-й степени изменений встречались достоверно чаще, чем при 3-й (15 из 18; 83,3% случаев и 15 из 32; 46,9% случаев $p = 0,016$).

Отмечено достоверное повышение уровня TGF β 1 во ВПК при 2-й и 3-й степени изменений ($1590 \pm 126,8$ пг/мл и $1588,5 \pm 120,3$ пг/мл соответственно) по сравнению с отсутствием и 1-й степенью ($1056 \pm 156,1$ пг/мл), $p < 0,05$. Характерно, что повышение концентрации TGF β 1 отмечалось раньше, чем ИЛ18. Вместе с тем, при 0 — 1-й степени изменений достоверно чаще, чем при 2 — 3-й выявлялись уровни цитокина менее 1000 пг/мл (7 из 8; 87,5% случаев и 17 из 46; 37% случаев соответственно, $p = 0,016$).

Полученные результаты свидетельствуют о патогенетической роли локальной гиперсекреции таких провоспалительных цитокинов как ИЛ6, ИЛ8 и особенно ИЛ18, а также фактора роста TGF β 1 в развитии пролиферативных осложнений эндогенных увеитов у детей. Мы полагаем, что эти данные могут быть использованы для разработки способов прогнозирования и антицитокиновой терапии, направленной на профилактику избыточной пролиферации при эндогенных увеитах у детей.

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ И ИХ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

Маркелова Е.В., Хохлова А.С., Кириенко А.В., Филина Н.В.

ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», Владивосток, Россия

Введение. Противоречивые данные встречаются при изучении роли гуморального иммунитета в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). Выявлено увеличение продукции TNF α , IL-2, IL-4, IL-12p70, IL-6, IL-23, IFN- γ параллельно тяжести глаукомного процесса (Shade D.L., 2010). Установлена зависимость концентрации провоспалительных цитокинов и сужения полей зрения (Петров С.А., 2012), повышение IL-4 и IL-6 во влаге передней камеры при прогрессировании ПОУГ (Huang P, 2010, Borkenstein A., 2013). Есть данные о высоком содержании IL-17 в сыворотке пациентов ПОУГ (Kimura A., 2011), есть и противоположные результаты (Рукина Д.А., 2011). Целью работы было уточнение роли системы провоспалительных цитокинов при развитии ПОУГ.

Материалы и методы. Клинически и лабораторно обследовано 133 пациента с ПОУГ I-III стадий, из них в возрасте до 59 лет — 32 (24%) человека, старше 60 лет — 101 (76%) человек. Количество пациентов с I стадией составило 39 (29,3%) человек, со II стадией 56 (42,1%) человек и с III стадией — 38 (28,6%) человек. В сыворотке крови определяли уровень следующих цитокинов: IL-6, IL-1 β , IL-2, SRIL-2, IFN-, IL-17. Обработка всех цифровых данных проводилась методами описательной, параметрической и непараметрической статистики, рассчитывались медиана (Me), минимальное и максимальное значения, нижний и верхний квартили (Q25, Q75). Концентрации в тексте приведены в виде Me (Q25, Q75). Уровень достоверной вероятности был задан равным 95%.

Результаты проведенных нами исследований констатируют гиперцитокинемию всех протестированных провоспалительных цитокинов. Наиболее, от I к III стадии ПОУГ нарастал уровень IL-2 (в 7,5 раза) от 1,22 пг/мл (0,4; 3,25) до 21,02 пг/мл (2,23; 39,05), IL-17 (в 7 раз) от 25,50 пг/мл (13,9; 65,0) до 61,17 пг/мл (20,05; 106,9), IL-1 β (в 5 раз) от 4,0 пг/мл (1,2; 14,5) до 12,45 пг/мл (2,9; 66,3), несколько меньше увеличивалось содержание IFN γ (в 2 раза) с 14,32 пг/мл (1,80; 28,0) до 17,25 пг/мл (8,70; 61,0), SRIL-2 (в 1,6 раза) с 137,13 пг/мл (42,69; 179,12) до 309,17 пг/мл (190,89; 494,12). Содержание IL-1 β , IL-6, IL-2 достоверно выше у пациентов со II и III стадиями, у пациентов с I стадией уровень цитокинов не отличался от контрольных значений ($p > 0,05$). Количество растворимых рецепторов IL-2 у пациентов с ПОУГ со II стадией мало отличалось от значений в контрольной группе (группа с ПОУГ - 172,43 пг/мл (87,0; 233,82), контрольная группа - 277,55 пг/мл (119,63; 429,00)).

Таким образом, профиль цитокинов при ПОУГ отличался выраженным провоспалительным профилем с переключением типов иммунного ответа с Th 17 и Th 2 у пациентов с I стадией ПОУГ на Th 1 при II стадии ПОУГ и Th 2 с одновременной гиперпродукцией IL-1 β , IL-6 у пациентов с III стадией ПОУГ. Это требует дальнейшего тщательного изучения и открывает перспективы применения иммунной терапии при развитии ПОУГ.

ЦИТОМЕТРИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КЛЕТЧНОГО СОСТАВА ТЕНОНОВОЙ КАПСУЛЫ ГЛАЗА У ДЕТЕЙ С МИОПИЕЙ

Петров С.А., Ворокутова О.В., Суховой Ю.Г., Костоломова Е.Г.

Тюменский научный центр СО РАН, Тюмень, Россия

Теноновая капсула глазного яблока, как и любая соединительная ткань – это филогенетически сложившаяся система гистологических элементов, объединенных общей структурой, функцией и происхождением. Ранее были проведены исследования популяций фибробластов теноновой капсулы человека до и после обработки ИЛ-1 β *in vitro*, используя методы проточной цитометрии. Фибробласты отличались между собой морфологически, экспрессией виментина и коллагена (типов I и III) и отсутствием CD45, фактора VIII и цитокератина. Однако клеточный состав теноновой капсулы при миопии (наиболее распространенный вид патологии рефракции) не проводился. Поэтому целью настоящей работы явилось изучение субпопуляционного состава клеток теноновой капсулы у детей с миопией.

Материалы и методы. Обследовано 18 пациентов с миопией средней степени в возрасте 4-17 лет (9 детей со стационарным и 9 детей с прогрессирующим течением заболевания). Контрольную группу составили 6 пациента с эмметропией. Пациенты были обследованы по общепринятой методике. Забор теноновой капсулы производился во время оперативного вмешательства. Тенонову капсулу измельчали до клеточных элементов в Medimashine (Becton Dickinson, Cod 79300). В полученной суспензии определяли фенотип клеток с использованием моноклональных антител: CD-14, -34, -44, -45, -49f, -54, -63, -80, -146, -207, -249 и HLA-DR согласно международному протоколу. Полученные данные обрабатывались при помощи стандартных статистических пакетов «SPSS 11,5 for Windows».

Результаты и обсуждения. Установлено, что основной пул клеток теноновой капсулы составила CD45-CD14-CD44+ клеточная субпопуляция (40,5 \pm 0,87%). При миопии количество их остается неизменным. При

этом наблюдается значительное снижение CD45-CD14-CD44+CD80+ фибробластов (1,1 \pm 0,21% по сравнению с 2,0 \pm 0,06% при $p < 0,001$). У детей с прогрессирующим течением миопии установлено не только дальнейшее снижение CD45-CD14-CD44+CD80+ клеток, но и достоверное ($p < 0,001$) снижение общего количества CD45-CD14-CD44+ фибробластов до 35,17 \pm 1,01%. Цитоплазматический белок CD49f представлен на 0,85 \pm 0,03% клеток теноновой капсулы. При миопии обнаружено снижение ($p < 0,01$) повышение экспрессии их на клетках (1,13 \pm 0,09% по сравнению с 0,85 \pm 0,03% в контроле). Помимо этого, растет и функциональная активность CD49f позитивных клеток (CD49f+HLA-DR+), достигая достоверности различия у детей с прогрессирующей миопией (0,3 \pm 0,04% по сравнению с 0,15 \pm 0,03% в контроле при $p < 0,01$). CD146 клеток в теноновой капсуле оказалось 15,0 \pm 0,58%, количество которых при миопии значительно снижается (до 13,0 \pm 0,58% при $p < 0,05$). При этом CD146 в тандеме с CD34 представлен на 27,0 \pm 0,58% клеток теноновой капсулы. При миопии обнаружено их снижение более чем в 3 раза, а при прогрессирующем течении миопии происходит также достоверное ($p < 0,01$) снижение количества CD146+CD54+HLA-DR клеток. Количество дендритных клеток составляет в норме около 12,0 \pm 0,58%. При этом обращает внимание тот факт, что их функциональная активность очень низкая. В теноновой капсуле нами было обнаружено также весомое количество (21,0 \pm 0,58%) CD45+CD14+ и CD249 клеток (8,5 \pm 0,29%).

Таким образом, при миопии наблюдается как количественное, так и качественное изменение субпопуляционного состава клеток теноновой капсулы. Уменьшение общего количества и функциональной активности основной составляющей соединительной ткани теноновой капсулы – клеток фибробластов – в который раз подтверждает наличие дистрофического процесса соединительной ткани, ранее доказанного при исследовании склеры глаза при помощи иммуногистохимии и др.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ВПГ6-ИНФЕКЦИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГЛАЗ

Светлова Е.В.¹, Слепова О.С.¹, Денисова Е.В.¹, Ковалева Л.А.¹, Еремеева Е.А.¹, Макаров П.В.¹, Кугушева А.Э.¹, Вахова Е.С.¹, Андриюшин А.Е.¹, Демкин В.В.²

¹ ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России
Лаборатория иммунологии и вирусологии РФ, Москва, Россия

² «Институт молекулярной генетики РАН»
Лаборатория молекулярной диагностики РФ, Москва, Россия

Введение. Роль ВГЧ-6 в возникновении глазной патологии только начинает изучаться. Одним из важных вопросов является адекватная оценка результатов общепринятых диагностических методов – ПЦР (определение ДНК возбудителя) и ИФА (выявление антител – маркеров хронической и активной инфекции) применительно к заболеваниям глаз.

Цель и задачи: Серодиагностика и ПЦР-исследование крови на ВГЧ-6 при разных клинических формах офтальмопатологии.

Материалы и методы. Всего было обследовано 40 человек (24 мужчины и 16 женщин, в возрасте от 4 до 82 лет). Распределение по клиническим формам: язвы роговицы - 15 чел., в т.ч. центральные- 10; бельмо роговицы - 6 чел.; болезнь кератотрансплантата-2 чел.; передние

увеиты – 12 чел.; травмы глаза – 5 чел. Проведено ПЦР и серологическое исследование крови (40) на наличие ДНК и маркеров хронической (IgG-антитела) и активной (IgM-антитела) инфекции ВГЧ-6.

Результаты. Комплексное исследование (серодиагностика и ПЦР) крови показало, что положительными хотя бы на один тест оказались 90% (36 из 40) обследованных; свободными от инфекции – только 10 % пациентов (4 из 40). Наиболее часто выявлялись IgG-антитела – маркеры хронической инфицированности (29 из 40 случаев, 72,5%); ДНК ВГЧ-6 в крови была обнаружена у 18 из 40 больных (45%); маркеры активной инфекции (IgM-антитела) – у трети обследованных (13 из 40; 32,5%). Положительными по всем трем тестам (IgG, IgM-антитела и ДНК) оказались только 5 из 40 пациентов (12,5%).

Дифференцированный анализ результатов исследования крови показал, что половина обследованных пациентов (20 из 40; 50%) имели в крови серологические маркеры хронической инфекции (IgG-антитела), при этом часть из них (8 из 40, 20%), на фоне вирусемии (ДНК). Маркеры активации хронической инфекции (IgG, IgM-антитела) были обнаружены у 9 из 40 обследованных (22,5%). Признаки первичного инфицирования (только IgM-антитела) встречались вдвое реже – в 4 из 40 случаев (10%). Следует отметить, что маркеры первичной активной инфекции (IgM-антитела) выявлялись с одинаковой частотой независимо от наличия или отсутствия ДНК в крови.

В результате исследования выяснилось, что маркеры инфицированности ВГЧ-6 в разных сочетаниях встречались во всех нозологических группах. Пациенты с патологией сосудистой оболочки глаза (увеитами различного генеза) в 7 из 12 случаев (58,3%) имели в крови маркеры хронической инфекции (IgG -антитела). Обращает внимание то, что больные с ревматоидными увеитами на фоне вирусемии (ДНК в крови была обнаружена у всех 7 пациентов) в 57,1 % случаев (4 из 7) имели в крови серологические маркеры активации хронической инфекции (IgG, IgM-антитела). Более половины (8 из 15, 53,3%) пациентов с язвами роговицы различной этиологии (в том числе послеоперационными) имели маркеры хронической инфекции – IgG-антитела. Серологические маркеры первичной активной инфекции (IgM-антитела) были обнаружены у 26,7% (4 из 15) обследованных с язвами, при этом зависимости от наличия ДНК вируса в крови выявлено не было. Половина (3 из 6, 50%) больных с поствоспалительными бельмами роговицы имели в крови маркеры активации хронической инфекции (IgG и IgM-антитела), что позволяет думать о негативной роли ВГЧ-6 типа в возникновении и течении данной патологии. У трех пациентов в различных клинических группах (язвы неизвестной и бактериальной этиологии, бытовые травмы глаза) была выявлена ДНК вируса в крови на фоне отсутствия серологических маркеров (IgG, IgM-антитела). Отсутствие иммунного ответа может быть обусловлено иммуносупрессивным действием лекарственных препаратов, иммунодефицитами различного генеза или другими факторами.

Заключение. Полученные данные позволяют прийти к заключению о том, что комплексное лабораторное исследование (серологическая диагностика и ПЦР) на разные, в том числе малоизученные офтальмотропные инфекции (в частности – ВГЧ-6 типа), и адекватная оценка результатов исследования, позволят выявить инфекцию на самой ранней стадии развития, а значит избежать ошибок в выборе терапии.

КОРРЕЛЯЦИИ ЛОКАЛЬНОГО УРОВНЯ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-9 И ЦИТОКИНОВ ПРИ ГЛАУКОМНОЙ ОПТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

Хохлова А.С., Рукина Д.А., Догадова Л.П.

ГБОУ ВПО «Тихоокеанский Государственный Медицинский Университет», Владивосток, Россия

Введение. Роль матриксных металлопротеиназ (ММП) на сегодняшний день неоднозначна. Появились данные о том, что важным звеном поражения нервной ткани при глаукоме является разрушение межаксонального, межклеточного пространства под влиянием активации протеаз (Vaillant С., 2003, Shazia М., 2013). Данные об уровне ММП-9 в слезе при развитии глаукомной оптической нейропатии (ГОН) в разных работах существенно отличаются (Соколов В.А., 2013, Micheal S. и соавт., 2013).

Целью нашей работы было уточнение роли металлопротеиназ в патогенезе ГОН. Мы поставили перед собой задачи проследить корреляции между уровнем металлопротеиназ и уровнем патогенетически значимых цитокинов в слезной жидкости пациентов с ГОН.

Материалы и методы. Обследовано 145 человек. Проведен анализ клинических и лабораторных данных 80 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), из которых 42 человека (52,5%) с начальной и развитой стадиями, 38 человек (47,5%) с далеко-зашедшей и терминальной., 35 пациентов из группы риска по развитию первичной глаукомы, в которую включены лица с миопией разной степени, гипертонической болезнью II-III стадии (ГБ), сахарным диабетом II типа (СД) в стадии компенсации. Средний возраст составил $57,0 \pm 3,2$ года. Контрольная группа – 30 практически здоровых добровольцев, возраст которых был $51,4 \pm 3,0$ года. Забор слезной жидкости проводился после раздражения парами аммиака, инсулиновым шприцем (игла предварительно снята) из внутреннего угла глаза и использовался для исследования цитокинов (IL-6, IL-17, IFN- γ , TGF- β 1, TGF- β 3), матриксной металлопротеиназы-9 секреторного типа человека (ММП-9) и ее комплекса с тканевым ингибитором (ММП9/ТИМП1). Для оценки корреляций использовали коэффициент Пирсона.

В группе пациентов ПОУГ без сопутствующей патологии корреляции локальных показателей ММП-9 с IFN γ и TGF β -3 – ММП-9 отличались умеренностью (соответственно $r=0,4$ и $-0,5$). Однако в отдельных подгруппах ПОУГ с сопутствующей патологией отмечены сильные корреляции. Так, у пациентов ПОУГ+миопия высокая корреляция локальных показателей эндопротеазы установлена с IL-17 ($r=0,7$, $p<0,01$). В подгруппе ПОУГ + ГБ высокие прямые связи в слезной жидкости получены с IL-17 и IL-6, а обратные связи с TGF β -1 ($r=0,7$, $p<0,05$). Интересные данные выявлены у пациентов ПОУГ в сочетании с сахарным диабетом. Определена сильная корреляцию с IL-6, IL-17, IFN γ ($r=0,7 - 0,9$), что свидетельствует о прямом участии этих медиаторов в патогенезе васкулярных расстройств у этой категории больных. Характерно, что в соответствующих подгруппах риска развития ПОУГ сильные связи ММП-9 определялись также локально ($r=0,6 - 0,9$) с теми же цитокинами.

Выводы. Выявленные связи концентрации металлопротеиназы и концентрации цитокинов в слезе у пациентов с ГОН свидетельствуют о нарушении тканевого барьерного равновесия. Их дисбаланс на локальном уровне, может являться ключевым фактором в механизмах нарушения регуляции процессов ремоделирования в структурах трабекулярной сети, решетчатой пластинке склеры и диске зрительного нерва.